

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Parvaxor, 10 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Parvaxor, 20 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Parvaxor, 40 mg + 5 mg, kapsułki twarde
Parvaxor, 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Parvaxor, 20 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Parvaxor, 40 mg + 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu.

Każda kapsułka twarda zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu.

Każda kapsułka twarda zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny oraz 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu.

Każda kapsułka twarda zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu.

Każda kapsułka twarda zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu.

Każda kapsułka twarda zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny oraz 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza (33,9 mg - dla produktu Parvaxor, 10 mg + 5 mg; 46,8 mg - dla produktu Parvaxor, 20 mg + 5 mg; 72,6 mg - dla produktu Parvaxor, 40 mg + 5 mg; 54,9 mg - dla produktu Parvaxor, 10 mg + 10 mg; 67,8 mg - dla produktu Parvaxor, 20 mg + 10 mg; 93,6 mg - dla produktu Parvaxor, 40 mg + 10 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Parvaxor, 10 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „10 5” na jasnoniebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „” na jasnoniebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Parvaxor, 20 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „20 5” na jasnoniebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „” na niebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Parvaxor, 40 mg + 5 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „40 5” na niebieskim korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „” na niebieskim wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Parvaxor, 10 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „10 10” na jasnozielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „ ” na jasnozielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Parvaxor, 20 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „20 10” na jasnozielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „ ” na zielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Parvaxor, 40 mg + 10 mg: żelatynowa kapsułka twarda rozmiaru 2, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „40 10” na zielonym korpusie oraz z nadrukowanym czarnym tuszem znakiem „ ” na zielonym wieczku, zawierająca białe lub lekko białe kuliste granulki.

Rozmiar drugi żelatynowych kapsułek twardych odpowiada długości około 18 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Parvaxor jest wskazany w terapii substytucyjnej jako część postępowania w celu zmniejszenia ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (patrz punkt 5.1), u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych atorwastatyną i peryndoprylem, podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach ale w oddzielnych produktach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zwykła dawka to jedna kapsułka raz na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii.

Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, należy dostosować dawki poszczególnych składników.

Podczas leczenia produktem Parvaxor pacjenci powinni kontynuować stosowanie standardowej diety obniżającej stężenie cholesterolu we krwi.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących typranawir, rytonawir, telaprewir lub cyklosporynę jednocześnie z produktem Parvaxor, dawka atorwastatyny w produkcie Parvaxor nie powinna być większa niż 10 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących środki przeciwwirusowe przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C, zawierające boceprewir, elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażenia cytomegalowirusem, jednocześnie z produktem Parvaxor, dawka atorwastatyny w produkcie Parvaxor nie powinna być większa niż 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu Parvaxor u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Parvaxor można podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć produktem Parvaxor zależnie od czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Parvaxor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Parvaxor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Parvaxor u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Parvaxor należy przyjmować w pojedynczej dawce raz dobowo, rano, przed posiłkiem.

Nie należy żuć ani rozgniatać kapsułek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), statyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększone aktywności aminotransferaz przekraczające 3-krotnie górną granicę normy.
- Podczas ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwwirusowymi, stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem.
- Obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Parvaxor przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z atorwastatyną i peryndoprylem dotyczą także produktu Parvaxor.

Wpływ na wątrobę

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie Parvaxor, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zaburzenie czynności wątroby, należy poddać badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, zaleca się zmniejszenie dawki atorwastatyny za pomocą poszczególnych składników lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8).

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE, takich jak peryndopryl, było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej oraz prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących Parvaxor, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne

zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Biorąc pod uwagę działanie atorwastatyny i peryndoprylu, Parvaxor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się zwiększonymi aktywnościami aminotransferaz, przekraczającymi 3-krotnie górną granicę normy (patrz punkt 4.3). Parvaxor należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, dostosowania dawki należy dokonać za pomocą poszczególnych składników.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) (>10-krotnej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia, w przypadkach, gdy zidentyfikowano czynniki predysponujące do rhabdomyolizy, tzn.:

- zaburzenie czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym;
- wcześniejsze wystąpienie uszkodzeń mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów;
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu;
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania pomiaru aktywności kinazy kreatynowej powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy;
- w sytuacjach, w których może wystąpić zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w osoczu, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2);

należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się kontrolowanie objawów klinicznych.

Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Podczas leczenia:

- Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu stosowania produktu Parvaxor.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Parvaxor, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest $\leq$ 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.

- Leczenie produktem Parvaxor musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rhabdomyoliza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, ryzyko wystąpienia rhabdomyolizy jest zwiększone, gdy produkt Parvaxor jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Parvaxor, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów (patrz punkt 4.5). Atorwastatyny nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadki zgonów), patrz punkt 4.5. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość mięśni.

Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Parvaxor i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Immunozależna miopatia martwicza

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Parvaxor oraz rozważyć zmianę terapii na leczenie tylko peryndoprylem.

Cukrzyca

Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Parvaxor. Podczas leczenia produktem Parvaxor

pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Parvaxor (patrz punkt 4.5).

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE, takie jak peryndopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub czynnościowe zaburzenie nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy dokładnie kontrolować podczas rozpoczynania terapii i dostosowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne rozważania dotyczą także pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po peryndoprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Parvaxor.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak peryndopryl, Parvaxor należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

Przeszczepienie nerki

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu lub produktu Parvaxor u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Poważne zaburzenie czynności nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zaburzenie czynności nerek

Parvaxor może być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (z klirensiem kreatyniny wynoszącym od 30 do 60 ml/min) lub z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Parvaxor.

Nie badano działania produktu złożonego Parvaxor u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Parvaxor powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Parvaxor, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Parvaxor (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Parvaxor, u których występuje ból brzucha.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń), patrz punkt 4.5. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus,

ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Parvaxor należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Parvaxor podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Parvaxor u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli Parvaxor jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Parvaxor, zawierający inhibitor ACE - peryndopryl, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Parvaxor należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Parvaxor może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważy się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol) a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub

zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeżeli jednocześnie stosowanie produktu Parvaxor i któregośkolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z litem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających peryndopryl, takich jak Parvaxor (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Pierwotny aldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość sacharozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy i izomaltazy nie powinni przyjmować produktu Parvaxor.

Zawartość sodu

Parvaxor zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji między produktem Parvaxor i innymi lekami, chociaż przeprowadzono badania dla atorwastatyny i peryndoprylu stosowanych oddzielnie. Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan

przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki wywołujące hiperkaliemię

Chociaż zwykle stężenie potasu w surowicy krwi pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych produktem Parvaxor może wystąpić hiperkaliemia. Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz kotrimoksazol (produkt złożony zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas - amilorid. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Parvaxor z wyżej wymienionymi lekami. Jeśli jest wskazane jednoczesne stosowanie, leki te należy stosować z ostrożnością, często monitorując stężenie potasu w surowicy krwi.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Peryndopryl	Aliskiren	U pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek istnieje ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.3).
	Pozaustrojowe metody leczenia	Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) oraz afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.
Atorwastatyna	Glekaprewir z pibrentaswirem	Jednoczesne leczenie produktem Parvaxor jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko miopatii.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Silne inhibitory CYP3A4	Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych - polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4). Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny. Jeśli to możliwe, należy unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 [np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itd.] z produktem Parvaxor. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z produktem Parvaxor, powinno się rozważyć użycie najmniejszych dawek atorwastatyny w produkcie Parvaxor oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz tabela 1).
	Inhibitory białka oporności raka piersi (BCRP - ang. <i>Breast Cancer Resistant Protein</i>)	Jednoczesne stosowanie produktów, które są inhibitorami BCRP (np. elbaswir i grazoprewir) może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu oraz zwiększenia ryzyka miopatii; z tego względu, zależnie od przepisywanej dawki, należy rozważyć dostosowanie dawki atorwastatyny. Jednoczesne stosowanie elbaswiru i grazoprewiru z atorwastatyną zwiększa 1,9 razy stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1); z tego względu dawka atorwastatyny w produkcie Parvaxor nie powinna być większa niż 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty zawierające elbaswir lub grazoprewir (patrz punkty 4.2 i 4.4).
	Grejpfruty i sok grejpfrutowy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dużych ilości soku grejpfrutowego i atorwastatyny (patrz tabela 1).

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Peryndopryl	Aliskiren	U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktem Parvaxor i aliskirenem z powodu ryzyka hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.
	Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II	Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE, takim jak peryndopryl zawarty w produkcie Parvaxor, i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (np. przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.
	Estramustyna	Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
	Lit	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się stosowania produktu Parvaxor z litem; jeśli jednak jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).
	Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), sole potasu	Wiadomo, że te leki wywołują hiperkaliemię (potencjalnie zakończoną zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Parvaxor z tymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu oraz kreatyniny w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Umiarkowane inhibitory CYP3A4	Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich jednoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny, będącej składnikiem produktu Parvaxor, i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.
	Induktory CYP3A4	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1) zaleca się jednoczesne podawanie produktu Parvaxor z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznany, i w przypadku, gdy jednoczesnego stosowania nie można uniknąć, należy u pacjentów uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów.
	Digoksyna	Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie się zwiększyło (patrz tabela 2). Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Ezetymib	Stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni, w tym z wystąpieniem rhabdomyolizy. Ryzyko tych zdarzeń może być zatem zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i produktu Parvaxor. Zaleca się właściwe monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
	Kwas fusydowy	Tak jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu produktów na rynek zgłaszano zdarzenia dotyczące mięśni, w tym rhabdomyolizę, podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji jest nieznan. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Parvaxor i kwasu fusydowego, w razie konieczności przerwania leczenia produktem Parvaxor należy rozważyć zmianę terapii dla pacjenta na podawanie samego peryndoprylu. Leczenie statyną można ponownie rozpocząć 7 dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.
	Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego	Stosowanie fibratów w monoterapii jest sporadycznie związane ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni, w tym z wystąpieniem rhabdomyolizy (patrz tabela 1). Ryzyko tych zdarzeń może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny w produkcie Parvaxor w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz odpowiednio kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).
	Inhibitory transportu	Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna, letermowir) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1). Nie zaleca się stosowania produktu Parvaxor u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Warfaryna	W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów długotrwale otrzymujących warfarynę, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni dawkowania; czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, należy oznaczyć czas protrombinowy przed zastosowaniem produktu Parvaxor u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, można go kontrolować w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny, zawartej w produkcie Parvaxor, zostanie zmieniona lub lek zostanie odstawiony, należy powtórzyć taką samą procedurę. Leczenie atorwastatyną u pacjentów nie przyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie było związane z wystąpieniem krwawień lub ze zmianami czasu protrombinowego.
Peryndopryl	Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)	Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.
	Baklofen	Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.
	Leki moczopędne nieoszczędzające potasu	Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Możliwość działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększającymi dawkami peryndoprylu.

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach $\geq$ 3 g/dobę)	Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Leczenie skojarzone produktem Parvaxor z NLPZ należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Kolchicyna	Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kolchicyną, zgłaszano przypadki miopatii po jednoczesnym podaniu atorwastatyny z kolchicyną; należy zachować ostrożność w razie przepisywania atorwastatyny i kolchicyny.
	Kolestypol	Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu były mniejsze (o około 25%), gdy podawano kolestypol jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż w przypadku kiedy stosowano każdy lek w monoterapii.
	Doustne środki antykoncepcyjne	Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężeń noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu (patrz tabela 2).
Peryndopryl	Leki działające sympatykomimetycznie	Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające	Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Sole złota	U pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl, rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (<i>nitritoid reactions</i>) – nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.
	Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne	Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilić działanie hipotensyjne produktu Parvaxor. Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze.

Tabela 1. Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny

Jednocześnie podawany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC^{&}	Zalecenie kliniczne[#]
Typranawir 500 mg BID/Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14. do 21. dnia)	40 mg 1. dnia, 10 mg 20. dnia	↑ 9,4-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Telaprewir 750 mg, q8h, 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9-krotna	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stabilna dawka	10 mg, OD, przez 28 dni	↑ 8,7-krotna	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg, OD, przez 4 dni	↑ 5,9-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, zaleca się mniejszą dawkę podtrzymującą atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny powyżej 20 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg, OD, przez 8 dni	↑ 4,4-krotna	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5.-7. dnia, dawka zwiększona do 400 mg BID 8. dnia), w dniach 4.-18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg, OD, przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, zaleca się mniejszą dawkę podtrzymującą atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny powyżej 40 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 3,3-krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg, SD	↑ 3,3-krotna	

Jednocześnie podawany produkt lecniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 2,5-krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 2,3-krotna	
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	↑ 3,29-krotna	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 28 dni	↑ 1,7-krotna [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Po rozpoczęciu podawania lub po dostosowaniu dawki diltiazemu, zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną oraz kliniczne monitorowanie pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg, OD, przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg, OD, przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg, OD, przez 4 tygodnie	↓ 35% [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (podane jednocześnie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się podczas jednoczesnego podania atorwastatyny z ryfampicyną monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki oddzielne)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zaleca się u tych pacjentów mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie kliniczne.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zaleca się u tych pacjentów mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie

Jednocześnie podawany produkt lecniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
			kliniczne.
Boceprewir 800 mg, TID, 7 dni	40 mg, SD	↑ 2,3-krotna	Zaleca się u tych pacjentów mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie kliniczne. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka dobowa atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg.
Glekaprewir 400 mg OD + Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD, przez 7 dni	↑ 8,3-krotna	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Elbaswir 50 mg OD + Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg, SD	↑ 1,95-krotna	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.

OD = raz na dobę, SD = pojedyncza dawka, BID = dwa razy na dobę, QID = cztery razy na dobę, TID = trzy razy na dobę
Zwiększenie oznaczono jako “↑”, zmniejszenie jako “↓”

& Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany obrazują prosty stosunek pomiędzy wartością uzyskaną w przypadku leków podawanych jednocześnie i wartością uzyskaną dla samej atorwastatyny (np. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane podane w postaci procentowej zmiany przedstawiają procentowe różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie 240 ml (1 szklanka) soku grejpfrutowego powodowało także zmniejszenie o 20,4% wartości AUC aktywnego ortohydroksy-metabolitu. Spożycie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie, przez 5 dni) zwiększało 2,5-krotnie wartość AUC atorwastatyny oraz wartość AUC aktywnych składników (atorwastatyny i metabolitów).

** Pojedyncza próbka pobrana 8-16 godzin po przyjęciu dawki.

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny.

Tabela 2. Wpływ atorwastatyny na właściwości farmakokinetyczne podawanych jednocześnie produktów leczniczych

Schemat dawkowania atorwastatyny	Jednocześnie podawany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne
80 mg, OD, przez 10 dni	Digoksyna, 0,25 mg, OD, 20 dni	↑ 15%	Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksynę.
40 mg, OD, przez 22 dni	Doustny środek antykoncepcyjny OD, 2 miesiące - Noretyndron, 1 mg - Etynyloestradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg, OD, przez 15 dni	*Fenazon, 600 mg, SD	↑ 3%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg, BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	Brak zmiany	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg, BID, 14 dni	↓ 27%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	Brak zmiany	Brak specjalnych zaleceń.

OD = raz na dobę, SD = pojedyncza dawka, BID = dwa razy na dobę

Zwiększenie oznaczono jako “↑”, zmniejszenie jako “↓”

& Dane przedstawiające procentową zmianę oznaczają procentową różnicę w odniesieniu do atorwastatyny stosowanej w monoterapii (tj. 0% = brak zmiany).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki wpływ lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia produktem Parvaxor kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących poszczególnych składników, jak opisano poniżej, Parvaxor jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet w ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie miewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tych powodów atorwastatyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży.

Peryndopryl

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje działanie toksyczne na ludzki płód (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

Z tych względów podczas pierwszego trymestru ciąży nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE. Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).

W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być pod dokładną kontrolą lekarską w celu wykrycia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Na podstawie danych dotyczących poszczególnych składników, jak opisano poniżej, Parvaxor jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Atorwastatyna

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące atorwastatynę nie powinny karmić niemowląt. Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Peryndopryl

Ponieważ nie ma informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności odnośnie stosowania produktu Parvaxor.

Atorwastatyna

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Peryndopryl

Brak wpływu peryndoprylu na zdolności rozrodcze lub płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Parvaxor na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
- Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

W związku z tym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona u pacjentów przyjmujących produkt Parvaxor.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po oddzielnym podaniu atorwastatyny i peryndoprylu to: zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, hiperglikemia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenie widzenia, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie tętnicze, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcie, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, wysypka, świąd, obrzęk stawów, ból kończyny, ból stawów, skurcze mięśni, ból mięśni, ból pleców, astenia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas leczenia atorwastatyną i peryndoprylem lub terapii tymi lekami stosowanymi oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów, oraz według następujących częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Atorwastatyna	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Często	-
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Eozynofilia	-	Niezbyt często*
	Agranulocytoza/pancytopenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często	-
	Anafilaksja	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	Rzadko
Zaburzenia	Hiperglikemia	Często	-

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA metabolizmu i odżywiania	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Atorwastatyna	Peryndopryl
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*
	Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*
	Jadłowstręt	Niezbyt często	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	-
	Depresja	-	Niezbyt często*
	Zmieniony nastrój	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często
	Koszmary senne	Niezbyt często	-
	Stan splątania	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	-	Niezbyt często*
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często
	Ból głowy	Często	Często
	Zaburzenie smaku	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	-	Niezbyt często*
	Niedoczulica	Niezbyt często	-
	Parestezja	Niezbyt często	Często
	Neuropatia obwodowa	Rzadko	-
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Niepamięć	Niezbyt często	-
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Rzadko	Często
	Zamazane widzenie	Niezbyt często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia serca	Zawał serca, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Dławica piersiowa	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu	-	Bardzo rzadko
	Tachykardia	-	Niezbyt często*
	Palpitacje	-	Niezbyt często*
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	-	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Atorwastatyna	Peryndopryl
	Nagłe zaczerwienienie twarzy i szyi	-	Rzadko*
	Objaw Raynauda	-	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani	Często	-
	Krwawienie z nosa	Często	-
	Kaszel	-	Często
	Duszność	-	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często
	Ból w górnej i dolnej części brzucha	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	Często	Często
	Biegunka	Często	Często
	Zaparcie	Często	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Odbijanie się	Niezbyt często	-
	Wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Często	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Cholestaza	Rzadko	-
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często	Często
	Świąd	Niezbyt często	Często
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*
	Łysienie	Niezbyt ciężko	-
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Niezbyt często
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*
	Zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	Rzadko	-
Zaburzenia	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Bardzo rzadko
	Obrzęk stawów	Często	-

Klasyfikacja układowo- narządowa MedDRA mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Atorwastatyna	Peryndopryl
	Ból kończyny	Często	-
	Ból stawów	Często	Niezbyt często*
	Skurcze mięśni	Często	Często
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często*
	Ból pleców	Często	-
	Ból szyi	Niezbyt często	-
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często	-
	Miopatia	Rzadko	-
	Zapalenie mięśni	Rzadko	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	-
	Zapalenie ścięgna czasami powikłane zerwaniem ścięgna	Rzadko	-
	Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko	-
	Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	Rzadko
	Bezmocz lub skąpomocz	-	Rzadko*
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Niezbyt często	Często
	Zmęczenie	Niezbyt często	-
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Gorączka	Niezbyt często	Niezbyt często*
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	-
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często	-
	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często	-

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Atorwastatyna	Peryndopryl
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Często	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zwykle niewielkie, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie (> 3-krotnej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki atorwastatyny i przemijające u wszystkich pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy powyżej 3-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, wyniki te były podobne do wyników otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK powyżej 10-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

W trakcie stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych;
- depresja;
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4);
- cukrzyca: częstość wystąpienia będzie zależać od istnienia lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi, na czczo: $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania produktu Parvaxor u ludzi.

Atorwastatyna

Objawy i leczenie

Nie określono specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W razie przedawkowania należy u pacjenta zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej. Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

Peryndopryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, palpitacje, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Leczenie

Zalecanym leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml). W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli dostępne, można rozważyć podanie we wlewie angiotensyny II i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ustrojowego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku wystąpienia opornej na leczenie bradykardii. Czynności życiowe, stężenia elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy powinny być stale monitorowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, leki złożone inne,
kod ATC: C10BX15

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny o małej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący, kinaza, jest egzoptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia

angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie negatywnego sprzężenia zwrotnego spowodowanego uwalnianiem reniny) oraz zmniejszenia sekrecji aldosteronu. Z powodu inaktywacji bradykininy, zahamowanie ACE powoduje także zwiększoną aktywność krążących miejscowych układów kalikreina-kinina (i na tej drodze także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm bierze udział w działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują aktywności dotyczącej hamowania ACE *in vitro*.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie prowadzono badań produktu Parvaxor w odniesieniu do wskaźników chorobowości i śmiertelności (badania *morbidity-mortality*).

Atorwastatyna

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%), powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną. Udowodniono, że zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, trwającego 8 tygodni, otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „*compassionate use*”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS), u pacjentów z chorobą wieńcową podczas angiografii. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Kiedy skuteczność atorwastatyny porównano do skuteczności prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną – z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do wartości wynoszącej średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/l ($110 \pm$

26 mg/dl) ($p < 0,0001$). Atorwastatyna powodowała też znaczne zmniejszenie średniego stężenia całkowitego cholesterolu o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, $p < 0,0001$), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, $p < 0,0009$) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, $p < 0,0001$). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia HDL-C o 2,9% (po prawastatynie o 5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% ($p < 0,0001$).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki. Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego też, znaczenie kliniczne tych wyników z uwzględnieniem pierwotnej oraz wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3 086 pacjentów (atorwastatyna: $n=1\ 538$; placebo: $n=1\ 548$) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% ($p=0,048$). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p=0,018$). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie – placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8.

Zapobieganie chorobie sercowo-naczyniowej

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (ang. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40-79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC: HDL-C > 6 , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) i atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=5\ 168$) lub placebo ($n=5\ 137$).

Wpływ atorwastatyny na bezwzględne oraz względne zmniejszenie ryzyka był następujący:

Zdarzenie	Względne zmniejszenie ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Choroba wieńcowa zakończona zgonem oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Całkowita liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych i zabiegów	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008

rewaskularyzacji				
Całkowita liczba zdarzeń wieńcowych	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych istotnie się zmniejszyły (185 vs 212 zdarzeń, $p=0,17$ oraz 74 vs 82 zdarzenia, $p=0,51$). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet – prawdopodobnie ze względu na małą częstość incydentów w podgrupie kobiet. Choć śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie znamienne. Stwierdzono natomiast znamiennej zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo bowiem znamiennej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$].

W analizie *post-hoc* pacjenci przydzieleni losowo do podgrupy leczonej schematem opartym na amlodypinie, byli leczeni peryndoprylem oraz atorwastatyną ($n=1\ 950$) lub otrzymywali placebo ($n=1\ 926$). Ryzyko wystąpienia wszystkich przypadków choroby wieńcowej [zawałów serca niezakończonych zgonem (w tym niemych zawałów serca) oraz przypadków choroby wieńcowej zakończonych zgonem] zmniejszyło się o 42% (95% CI [0,396; 0,837]). Ryzyko śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych także istotnie zmniejszyło się o 46% (95% CI [0,344; 0,854]), ryzyko całkowitej liczby śmiertelnych przypadków z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawałów serca i udarów mózgu zmniejszyło się o 40% (95% CI [0,461; 0,779]), ryzyko całkowitej liczby przypadków choroby wieńcowej oraz udarów zakończonych i niezakończonych zgonem zmniejszyło się o 36% (95% CI [0,490; 0,846]), ryzyko całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych zmniejszyło się o 32% (95% CI [0,516; 0,883]) a ryzyko śmiertelności z wszystkich przyczyn zmniejszyło się o 29% (95% CI [0,555; 0,915]).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), które było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem LDL-C wynoszącym $\leq 4,14$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym $\leq 6,78$ mmol/l (≤ 600 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię. Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=1\ 428$) albo placebo ($n=1\ 410$) przez okres obserwacyjny, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

Wpływ atorwastatyny na bezwzględne oraz względne zmniejszenie ryzyka był następujący:

Zdarzenie	Względne zmniejszenie ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał serca zakończony i niezakończony zgonem, niemy zawał serca, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, zabieg pomostowania aortalno-	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010

wieńcowego, przezskórna wewnątrznaczyniowa plastyka naczyń wieńcowych, zabieg rewaskularyzacji, udar mózgu)				
Zawał serca (zakończony oraz niezakończony zgonem, niemy zawał serca)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Udary mózgu (zakończone oraz niezakończone zgonem)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹Na podstawie różnicy w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lata.

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku ani wyjściowego stężenia LDL-C. Stwierdzono korzystną tendencję, jeżeli chodzi o wskaźnik śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgonów w grupie leczonej atorwastatyną, $p=0,0592$).

Ponowny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udarów mózgu u 4731 pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA) przebytymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy, bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie. Pacjenci byli w 60% płci męskiej, w wieku 21-92 lata (średni wiek: 63 lata). Średnie wyjściowe stężenie LDL wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) w trakcie stosowania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci udaru mózgu prowadzącego lub nieprowadzącego do zgonu o 15% (HR 0,85; 95% CI [0,72; -1,00]; $p=0,05$ lub 0,84; 95% CI [0,71; -0,99]; $p=0,03$ po korekcie uwzględniającej czynniki wyjściowe) w porównaniu do placebo. Umieralność ogólna wyniosła 9,1% (216/2 365) w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 8,9% (211/2 366) w grupie otrzymującej placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg prowadziło do zmniejszenia częstości występowania udarów niedokrwiennych (218/2 365, 9,2% wobec 274/2 366, 11,6%, $p=0,01$) i do zwiększenia częstości występowania udarów krwotocznych (55/2 365, 2,3% wobec 33/2 366, 1,4%, $p=0,02$) w porównaniu do placebo.

- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem tego typu w momencie włączenia do badania (7/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,06; 95% CI [0,84; -19,57]), przy czym w obu grupach obserwowano podobne ryzyko udaru niedokrwiennego (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 2/48 w grupie otrzymującej placebo; HR 1,64; 95% CI [0,27; -9,82]).
- Stwierdzono zwiększenie ryzyka udaru krwotocznego wśród pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym w momencie włączenia do badania (20/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 4/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 4,99; 95% CI [1,71; -14,61]), jednak równocześnie u osób tych obserwowano zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego (79/708 w grupie leczonej atorwastatyną wobec 102/701 w grupie otrzymującej placebo; HR 0,76; 95% CI [0,57; -1,02]). Możliwe, że u pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę, stwierdza się zwiększenie ryzyka udaru mózgu „netto”.

W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem krwotocznym śmiertelność całkowita wynosiła 15,6% (7/45) w populacji leczonej atorwastatyną wobec 10,4% (5/48) w populacji placebo. W podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lakunarnym śmiertelność całkowita wynosiła 10,9% (77/708) po leczeniu atorwastatyną wobec 9,1% (64/701) po zastosowaniu placebo.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy przesączanie kłębuszkowe (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienione.

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje między 4. a 6. godziną po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji. Zaprzymanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” („*rebound*”).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addytywnego. Inhibitor ACE stosowany w skojarzeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego.

Badania przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory,
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego,
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego.

W badaniach porównawczych, po pierwszym podaniu 2,5 mg peryndoprylu z arginina pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, nie obserwowano objawów znaczącego obniżenia ciśnienia tętniczego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie EUROPA kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6 110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6 108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne bezwzględne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p < 0,001).

W chwili randomizacji 89,41% pacjentów stosujących terapię zmniejszającą stężenie lipidów otrzymywało statyny (89,02% w grupie otrzymującej peryndopryl i 89,80% w grupie otrzymującej placebo).

W podgrupie pacjentów leczonych lekami zmniejszającymi stężenie lipidów w badaniu EUROPA, zdefiniowanej w analizie *post-hoc*, dodanie peryndoprylu dodatkowo do terapii lekami zmniejszającymi stężenie lipidów (n=3 534) wykazało istotne bezwzględne zmniejszenie ryzyka

o 1,7% (RRR wynoszące 21,8%, 95% CI [0,634; 0,964]) w porównaniu do placebo dodanego do terapii lekami zmniejszającymi stężenie lipidów (n=3 499) w złożonym punkcie końcowym obejmującym śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Parvaxor u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Parvaxor we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu interakcji między lekami, prowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podanie atorwastatyny w dawce 40 mg, peryndoprylu z arginina w dawce 10 mg i amlodypiny w dawce 10 mg powodowało zwiększenie wartości AUC o 23% dla atorwastatyny, co nie jest klinicznie istotne. Maksymalne stężenie peryndoprylu było zwiększone o 19%, ale właściwości farmakokinetyczne peryndoprylatu, aktywnego metabolitu, nie były zmienione. Szybkość i zakres wchłaniania amlodypiny, kiedy była jednocześnie podawana z atorwastatyną i peryndoprylem, nie różniły się w sposób istotny od szybkości i zakresu wchłaniania amlodypiny przyjmowanej w monoterapii.

W badaniu interakcji między lekami, prowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podanie atorwastatyny w dawce 40 mg, peryndoprylu z arginina w dawce 10 mg i kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg powodowało zwiększenie maksymalnego stężenia peryndoprylu o 32%, ale właściwości farmakokinetyczne peryndoprylatu, aktywnego metabolitu, nie były zmienione. Nie zidentyfikowano interakcji farmakokinetycznych dla atorwastatyny, kwasu acetylosalicylowego i ich odpowiednich metabolitów.

Atorwastatyna

Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny podanej doustnie w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza wynosi $\geq 98\%$.

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i para-hydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Atorwastatyna nie ulega w znaczący sposób krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin, ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych - polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych - białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) - co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne do tego obserwowanego w młodszych grupach populacji.

Płeć

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet $C_{\max}$ jest o około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast wartość AUC jest o 10% mniejsza niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Zaburzenie czynności nerek

Choroba nerek nie wpływa na stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na ich skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Zaburzenie czynności wątroby

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są znacznie zwiększone ($C_{\max}$ około 16 razy i wartość AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

Polimorfizm SLC1B1

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG- CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC1B1 występuje ryzyko zwiększonego narażenia na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rhabdmiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większym narażeniem na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznany.

Peryndopryl

Wchłanianie

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prekursorem leku. 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci aktywnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz aktywnego peryndoprylatu występuje pięć metabolitów, wszystkie są nieaktywne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3-4 godzin.

Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Liniowość

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zaburzenie czynności nerek

Dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek jest zależne od stopnia uszkodzenia nerek (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

Pacjenci z marskością wątroby

Właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu Parvaxor.

Atorwastatyna

Toksyczny wpływ na rozrodczość oraz wpływ na płodność

Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna. Jednakże w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Rakotwórczość, działanie mutagenne

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania rakotwórczego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania dużych dawek u myszy (uzyskano wartość AUC 0-24 h 6-11 razy większą niż u ludzi po zastosowaniu największej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Peryndopryl

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

Toksyczny wpływ na rozrodczość oraz wpływ na płodność

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Rakotwórczość, działanie mutagenne

W badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Wapnia węglan
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Sacharoza, ziarenka
Kroskarmeloza sodowa
Talk

Osłonka kapsułki:

Parvaxor, 10 mg + 5 mg; 20 mg + 5 mg; 40 mg + 5 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Błękit brylantowy (E 133)

Parvaxor, 10 mg + 10 mg; 20 mg + 10 mg; 40 mg + 10 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Błękit brylantowy (E 133)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz:

Szelak

Glikol propylenowy

Amonowy wodorotlenek stężony

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Parvaxor 10 mg + 5 mg

- 10 kapsułek twardych w pojemniku z PP, z korkiem z LDPE.
- 30 kapsułek twardych w pojemniku z PP, z korkiem z LDPE.
- 90 kapsułek twardych (3 x 30) w 3 pojemnikach z PP, z korkiem z LDPE.
- 100 kapsułek twardych w butelce z HDPE, z korkiem z PP.

Parvaxor 20 mg + 5 mg; 40 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg; 20 mg + 10 mg; 40 mg + 10 mg

- 30 kapsułek twardych w pojemniku z PP, z korkiem z LDPE.
- 90 kapsułek twardych (3 x 30) w 3 pojemnikach z PP, z korkiem z LDPE.
- 100 kapsułek twardych w butelce z HDPE, z korkiem z PP.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Parvaxor, 10 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 24816
Parvaxor, 20 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 24817
Parvaxor, 40 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 24818
Parvaxor, 10 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 24819
Parvaxor, 20 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 24820
Parvaxor, 40 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 24821

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 lipca 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/01/2022